

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 3 日 (03.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/045644 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/06, 31/138, 31/343, 31/353, 31/437, 31/4409, 31/4412, 31/496, 31/5377, 31/551, A61P 27/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/014559

(22) 国際出願日: 2003 年 11 月 17 日 (17.11.2003)

(23) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-333213  
2002 年 11 月 18 日 (18.11.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区 下新庄 3 丁目 9 番 19 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

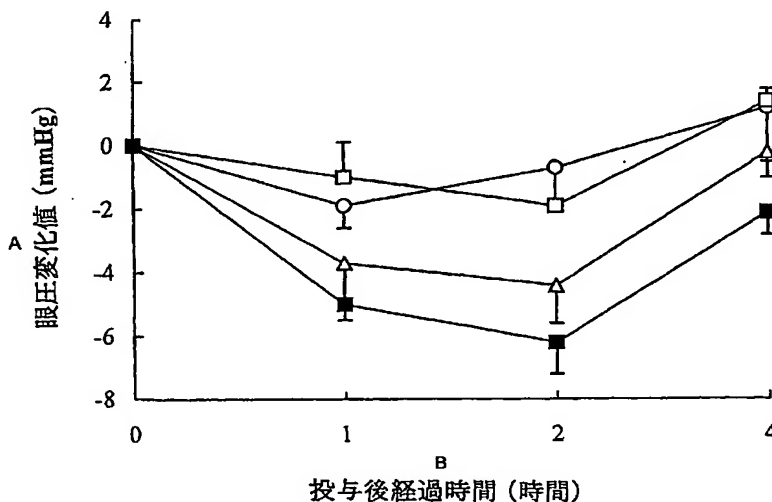
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 桑野 正和 (HATANO, Masakazu) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 中島 正 (NAKAJIMA, Tadashi) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 松木 雄 (MATSUGI, Takeshi) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP). 原 英彰 (HARA, Hideaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町 8916-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区 西心斎橋 1 丁目 13 番 18 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: REMEDY FOR GLAUCOMA COMPRISING Rho KINASE INHIBITOR AND  $\beta$ -BLOCKER

(54) 発明の名称: Rhoキナーゼ阻害剤と  $\beta$  遮断薬からなる緑内障治療剤



(57) Abstract: It is intended to establishing the usefulness as a remedy for glaucoma of a combination of an Rho kinase inhibitor, which has a novel function mechanism, with a  $\beta$ -blocker. By combining the Rho kinase inhibitor with the  $\beta$ -blocker, the effects of lowering ocular tension of these compounds can be complemented and/or potentiated each other. Concerning the administration form, they can be administered either combinedly or as a mixed preparation.

(57) 要約: 本発明は新規な作用機序を有するRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせによる緑内障治療剤としての有用性を見出すことを課題とする。Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせることで、眼圧下降作用をお互いに補完および/または増強する。投与の形態としては、併用投与しても、合剤として投与してもよい。

- C ■ : Rhoキナーゼ阻害剤 (化合物A) と  $\beta$  遮断薬 (チモロール) との併用投与群  
D □ : Rhoキナーゼ阻害剤 (化合物A) 単独投与群  
E △ :  $\beta$  遮断薬 (チモロール) 単独投与群  
F ○ : コントロール群

A...CHANGE IN OCULAR TENSION (mmHg)  
B...TIME (h) AFTER ADMINISTRATION  
C...GROUP OF COMBINED ADMINISTRATION OF Rho KINASE INHIBITOR (COMPOUND A) WITH  $\beta$ -BLOCKER (THYMOLOL)  
D...GROUP WITH ADMINISTRATION OF Rho KINASE INHIBITOR (COMPOUND A) ALONE  
E...GROUP WITH ADMINISTRATION OF  $\beta$ -BLOCKER (THYMOLOL) ALONE  
F...CONTROL GROUP



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬からなる緑内障治療剤技術分野

本発明はRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせからなる緑内障治療剤に関するものである。

背景技術

緑内障は、種々の病因により眼圧が上昇し、眼球の内部組織（網膜、視神経等）が障害を受けることで失明に至る危険性のある難治性の眼疾患である。緑内障の治療方法としては、眼圧下降療法が一般的であり、その代表的なものとして薬物療法、レーザー治療法、手術療法等がある。

薬物療法には、交感神経刺激薬（エピネフリン等の非選択性刺激薬、アブラクロニジン等の $\alpha_2$ 刺激薬）、交感神経遮断薬（チモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニプラジロール、ベタキソール、レボプロノロール、メチプラノール（Metipranolol）等の $\beta$ 遮断薬、塩酸ブナゾシン等の $\alpha_1$ 遮断薬）、副交感神経作動薬（ピロカルピン等）、炭酸脱水酵素阻害薬（アセタゾラミド等）、プロスタグランジン類（イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト等）などの薬物が使用されている。

最近、新たな作用機序に基づく緑内障治療薬としてRhoキナーゼ阻害剤が見出された（W000/09162号）。Rhoキナーゼ阻害剤は、線維柱帯流出経路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させることが、IOVS, 42(1), 137-144(2001)に開示されており、さらにその作用は線維柱帯細胞における細胞骨格の変化によることが、IOVS, 42(1), 137-144(2001)やIOVS, 42(5), 1029-1037(2001)に示唆されている。

ところで、緑内障を治療する目的で眼圧下降作用を有する薬剤を組み合わせることは、以前から研究されており既にいくつかの報告がある。例えば、特許第2726672号公報には、交感神経遮断薬とプロスタグランジン類の組み合わせ

せの投与が報告されている。また、W002/38158号には、眼圧下降作用を有する薬剤をいくつか組み合わせて眼に投与することによる緑内障の治療方法が開示されている。

しかしながら、いずれの報告にもRhoキナーゼ阻害剤に関する記載は全くなされておらず、当然、それらと $\beta$ 遮断薬との併用効果に関する記載もない。

上述したように、これまでRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせた時の緑内障の治療効果に関する研究および報告は全くなされていなかった。

### 発明の開示

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせによる緑内障治療剤としての有用性を見出すことは非常に興味のある課題である。

本発明者らは、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬の組み合わせによる効果を鋭意研究した結果、これらの薬剤を組み合わせることで各薬剤の単独使用時と比較して眼圧下降作用が増強および／またはその作用の持続性が向上することを見出し、本発明を完成させた。詳細な試験方法およびその結果は後述の薬理試験の項で説明するが、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせることにより、眼圧下降作用の顕著な増強および／またはその作用の持続性の顕著な向上が見られた。本発明は眼圧上昇を伴う眼疾患やそれらの予防に好適に用いることができる。

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせ、眼に投与することで眼圧下降作用の増強および／またはその作用の持続性が向上する。したがって、本発明は緑内障治療剤として有用である。

本発明は、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせからなる緑内障治療剤であり、お互いにその作用を補完および／または増強するものである。

投与形態としては、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬を別々の製剤とした形での投与、即ち併用投与してもよく、また、これらを1つに製剤化した形、即ち合剤の形で投与してもよい。

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤および $\beta$ 遮断薬は塩の形態も包含する。それらの化合物がアミノ基等の塩基性基を含む場合には、塩酸、硝酸等の無機酸の

塩やシュウ酸、琥珀酸、酢酸、マレイン酸等の有機酸の塩となってもよく、カルボキシ基等の酸性基を含む場合には、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム等のアルカリ土類金属塩となってもよい。

また、本発明でいうRhoキナーゼ阻害剤および $\beta$ 遮断薬は、エステル等の誘導体も包含する。エステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル等のアルキルエステルが例示される。

さらに、本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤および $\beta$ 遮断薬は、水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

本発明は、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせることで緑内障を治療するところに特徴がある。

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤とは、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン/スレオニンキナーゼを阻害する化合物を意味する。このような化合物としては、例えば、ROK $\alpha$  (ROCK-II)、p160ROCK (ROK $\beta$ 、ROCK-I) およびその他のセリン/スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を阻害する化合物が挙げられる。Rhoキナーゼ阻害剤の具体例としては、W098/06433やW000/09162に開示されている(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド等のRhoキナーゼ阻害剤やW097/23222やNature, 389, 990-994(1997)に開示されている1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン、1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジン等のRhoキナーゼ阻害剤、W001/56988に開示されている(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)アミン等のRhoキナーゼ阻害剤、W002/100833に開示されている(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-(1H-インダゾール-5-イル)アミン等のRhoキナーゼ阻害剤、W002/076976に開示されているN-[2-(4-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル]-N-(1H-インダゾール-5-イル)アミン等のRhoキナーゼ阻害剤、W002/076977に開示されているN-4-(1H-インダゾール-5-イル)-6,7-ジメトキシ-N-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-2,4-ジアミン等のRhoキナーゼ阻害剤、W099/

64011に開示されている4-メチル-5-(2-メチル-[1,4]ジアゼパネ-1-スルホニル)イソキノリン等のRhoキナーゼ阻害剤が例示される。

一方、 $\beta$ 遮断薬は眼圧下降作用を有し緑内障治療に有用なものであればよく、眼圧下降作用を有する $\beta$ 遮断薬の具体例としては、既に緑内障治療薬として市販されているチモロール、ベプノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソール、レボブノロールまたはメチプラノロール (Metipranolol) が好適に使用される。

本発明における緑内障は、原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、混合型緑内障、ステロイド緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、台地状虹彩シンドローム (plateau iris syndrome) 等を含む。

本発明を実施するための製剤としては、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを別々に処方した2つの製剤でもよく、また、それぞれの成分を配合した1つの製剤でもよい。これらの製剤化には特別な技術は必要なく、汎用される技術を用いて製剤化をすることができる。投与方法としては眼局所投与が好ましく、その剤型としては点眼剤または眼軟膏が好ましい。

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを別々に製剤化する場合は、それぞれ公知の方法に準じて製剤を調製することができる。例えば、Rhoキナーゼ阻害剤の製剤は、前記の国際公開特許公報 (W000/09162、W097/23222) に記載の製剤例を参考にして調製することができる。 $\beta$ 遮断薬の製剤としては、既に緑内障治療剤として市販されているチモロール、ベプノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソール、レボブノロール、メチプラノロール (Metipranolol) 等の製剤またはそれに準じたものを使用することができる。

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを配合した製剤を調製する場合も、公知の方法に準じて調製することができる。例えば点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸

ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて使用して、調製することができる。

pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよく、pH 4～8の範囲が好ましい。参考までにその製剤例の一部を後述の実施例の項に記載するが、その製剤例は本発明の範囲を限定するものではない。

本発明は、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬を組み合わせる患者に有効量を投与することからなる緑内障の治療方法にも関する。Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせる患者に有効量を投与することで、お互いにその作用を補完および／または増強することができる。この治療方法に好適なRhoキナーゼ阻害剤は、(R)－トランス－N－(ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)－(+)－N－(1H－ピロロ[2, 3－b]ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)ベンズアミド、1－(5－イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンまたは1－(5－イソキノリンスルホニル)－2－メチルピペラジンである。この治療方法に好適な $\beta$ 遮断薬は、チモロール、ベフノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソール、レボプロロールまたはメチプラノール(Metipranolol)である。

Rhoキナーゼ阻害剤および $\beta$ 遮断薬の投与量は、患者の症状、年齢、剤型、投与経路等に応じて定めることができる。点眼投与の場合を例にとり以下に簡単に説明する。

Rhoキナーゼ阻害剤の投与量は薬物の種類により異なるが、通常1日の投与量は0.025～10000 $\mu$ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与することができ、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。

$\beta$ 遮断薬の投与量は薬物の種類によって異なるが、通常1日の投与量は5～5000 $\mu$ gの範囲で、1日に1回または数回に分けて投与できる。より具体的に言えば、チモロールの場合には1日量として5～1500 $\mu$ gが、ベフノロールの場合には1日量として10～2000 $\mu$ gが、カルテオロールの場合には1日量として10～5000 $\mu$ gが、ニブラジロールの場合には1日量として10～

1250  $\mu$ gが、ベタキソールの場合には1日量として50～1000  $\mu$ gが、レボブノロールの場合には1日量として5～5000  $\mu$ gが、メチプラノロールの場合には1日量として5～5000  $\mu$ gが通常使用され、それらの用量は患者の年齢、症状等により適宜増減できる。また、他の $\beta$ 遮断薬についても同様な基準に基づいて、その用量を定めることができる。

これらの投与量はRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを併用投与するときに適用されるが、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを配合した製剤を投与する場合には、1日の投与量が上記の各成分の量またはそれ以下になるように、配合割合を適宜選択した製剤を調製して、その配合製剤を1日1回または数回に分けて投与できる。

#### 図面の簡単な説明

図1は各投与群の眼圧の経時変化を示すグラフである。眼圧は初期眼圧からの変化値で示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例として製剤例および薬理試験を示すが、これらは本発明をより良く理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 実施例

##### [製剤例]

本発明におけるRhoキナーゼ阻害剤（(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル)ベンズアミド二塩酸塩）と $\beta$ 遮断薬（チモロール）とを配合した点眼剤の一般的な製剤例を以下に示す。

点眼剤（100mL中）

(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル)ベンズアミド二塩酸塩	0.1g
マレイン酸チモロール	0.34g
ホウ酸	0.2g



濃グリセリン	0.25 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
希塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

上記処方において、Rhoキナーゼ阻害剤ならびに $\beta$ 遮断薬の種類および量を変えて、また、添加剤の量を適宜変化させることで、所望の組み合わせおよび所望の濃度の点眼剤を調整することができる。

#### [薬理試験]

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせによる有用性を調べるため、実験動物にRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬を併用投与した時の眼圧下降効果を検討した。Rhoキナーゼ阻害剤としては(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド二塩酸塩[化合物A]を、 $\beta$ 遮断薬としてチモロールを使用した。

#### (被験化合物溶液の調製)

##### 1. Rhoキナーゼ阻害剤溶液の調製

Rhoキナーゼ阻害剤を生理食塩水に溶解した後、水酸化ナトリウムを加えて溶液を中和し(pH 6.0 ~ 7.0)とし、所望の濃度のRhoキナーゼ阻害剤溶液を調製した。

##### 2. $\beta$ 遮断薬溶液の調製

市販の $\beta$ 遮断薬点眼液をそのまま、または、生理食塩水で希釈して、所望の濃度の $\beta$ 遮断薬溶液を調製した。

#### (試験方法)

Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを併用投与した時の眼圧下降効果を検討した。比較対照として、Rhoキナーゼ阻害剤を単独投与または $\beta$ 遮断薬を単独投与した時の眼圧下降効果についても検討した。コントロールには基剤(生理食塩水)のみを投与した。

#### (試験に使用した薬剤および動物)

Rhoキナーゼ阻害剤溶液：0.1%化合物A溶液（点眼量：50  $\mu$ l）

$\beta$ 遮断薬溶液：チモロール点眼液（商品名：チモプトール0.25%、点眼量：50  $\mu$ l）

実験動物：日本白色ウサギ（系統：JW、性別：雄性、一群4匹）

#### （投与方法および測定方法）

##### 1. Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との併用投与

- 1) 4%塩酸オキシブプロカイン点眼液（商品名：ベノキシール0.4%液）を実験動物の両眼に一滴点眼し局所麻酔をした。
- 2) 被験化合物溶液投与直前に眼圧を測定し初期眼圧とした。
- 3) Rhoキナーゼ阻害剤溶液を実験動物の片眼に点眼した（対側眼は無処置）。同時に $\beta$ 遮断薬溶液を点眼するのは不可能なので、少し時間（約5分）をおいて $\beta$ 遮断薬溶液を同一眼に点眼した。
- 4) Rhoキナーゼ阻害剤溶液点眼の1時間、2時間および4時間後に0.4%塩酸オキシブプロカイン点眼液を一滴ずつ両眼に点眼し局所麻酔後、眼圧を測定した。また、眼圧は各3回測定し、その平均値を結果に示す。

##### 2. Rhoキナーゼ阻害剤の単独投与

$\beta$ 遮断薬溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

##### 3. $\beta$ 遮断薬の単独投与

Rhoキナーゼ阻害剤溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

##### 4. コントロール

Rhoキナーゼ阻害剤溶液および $\beta$ 遮断薬溶液を生理食塩水に代え、他は上記併用投与試験と同じ方法で試験をした。

#### （結果および考察）

試験の結果を図1に示す。眼圧は初期眼圧からの変化値を示す。

図1から明らかなように、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬の併用群は、薬剤単独投与群、すなわち、Rhoキナーゼ阻害剤投与群または $\beta$ 遮断薬投与群よりも優

れた眼圧下降作用を示し、また、その作用の持続性の向上を示した。

また、明細書に開示した他のRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組合わせて試験した場合にも、上記試験結果と同様な傾向が見られる。

以上から、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬を組み合わせることにより、より強い眼圧下降効果および／または持続効果の向上が得られることがわかった。

#### 産業上の利用可能性

本発明により、Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせによる緑内障治療剤が提供される。

## 請求の範囲

1. Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせからなる緑内障治療剤。

2. Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせからなり、お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする緑内障治療剤。

3. Rhoキナーゼ阻害剤が(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンまたは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項1または2記載の緑内障治療剤。

4.  $\beta$ 遮断薬がチモロール、ベプノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソール、レボブノロールまたはメチプラノール(Metipranolol)である請求項1または2記載の緑内障治療剤。

5. Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬を組み合わせる患者に有効量を投与することからなる緑内障の治療方法。

6. Rhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬とを組み合わせる患者に有効量を投与することで、お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする緑内障の治療方法。

7. Rhoキナーゼ阻害剤が(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンまたは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項5または6記載の緑内障の治療方法。

8.  $\beta$ 遮断薬がチモロール、ベプノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソール、レボブノロールまたはメチプラノール(Metipranolol)である請求項5または6記載の緑内障の治療方法。

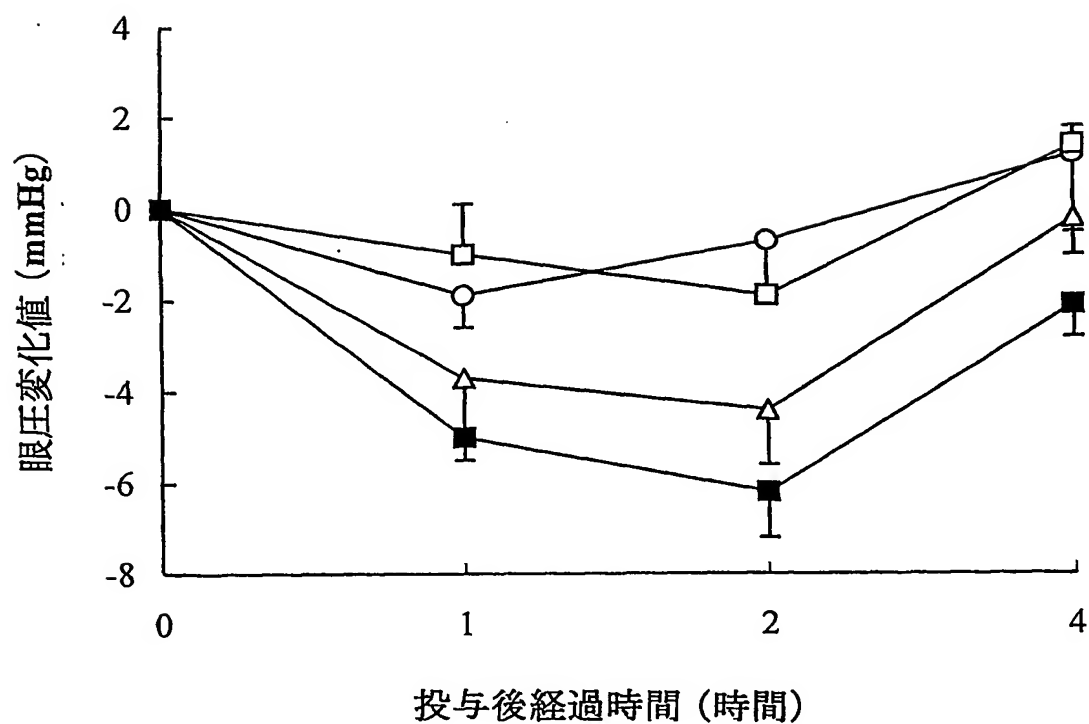
9. 緑内障治療剤を製造するためのRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせの使用。

10. お互いにその作用を補完および／または増強することを特徴とする緑内障治療剤を製造するためのRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせの使用。

11. Rhoキナーゼ阻害剤が(R)-トランス-N-(ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンまたは1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルピペラジンである請求項9または10記載のRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせの使用

12.  $\beta$ 遮断薬がチモロール、ペフノロール、カルテオロール、ニブラジロール、ベタキソール、レボブノロールまたはメチプラノール(Metipranolol)である請求項9または10記載のRhoキナーゼ阻害剤と $\beta$ 遮断薬との組み合わせの使用。

Fig. 1



- : Rhoキナーゼ阻害剤 (化合物A) とβ遮断薬 (チモロール) との併用投与群  
□ : Rhoキナーゼ阻害剤 (化合物A) 単独投与群  
△ : β遮断薬 (チモロール) 単独投与群  
○ : コントロール群

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14559

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/06, 31/138, 31/343, 31/353, 31/437, 31/4409,  
31/4412, 31/496, 31/5377, 31/551, A61P27/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00-45/06, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN),  
CAplus (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1034793 A1 (Senju Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 September, 2000 (13.09.00), Full text & WO 00/09162 A1 & US 2003/0125351 A1 & AU 9951981 A & CN 1287494 A & KR 2001015761 A	1-4, 9-12
Y	EP 956865 A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUS- TRIES, LTD.), 17 November, 1999 (17.11.99), Claims; examples & WO 98/06433 A1 & AU 9737851 A & NO 9900622 A & CZ 9900460 A3 & BR 9711154 A & CN 1233188 A & HU 9903694 A2 & MX 9901475 A1 & KR 2000029918 A & US 2002/0032148 A1 & NZ 334613 A	1-4, 9-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"J" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
14 January, 2004 (14.01.04)

Date of mailing of the international search report  
27 January, 2004 (27.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14559

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UEHARA, M. et al., Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension., Nature, 1997, 389, pages 990 to 994, full text	1-4,9-12
Y	WO 97/23222 A1 (ALCON LABORATORIES, INC.), 03 July, 1997 (03.07.97), Claims; examples & JP 2001-509780 A & EP 818186 A1 & US 6271224 B1 & US 6403590 B1 & AU 9714644 A & CN 1207680 A & MX 9805033 A & KR 99076580 A	1-4,9-12
Y	Mariko ASAH I et al., "Ryokunaisho to Ryokunaisho Chiryo Yakuzai (Fukuyaku Shido Manual II, Dai 10 Kai), The Pharmaceuticals Monthly, 1996, 38(9), pages 2311 to 2331, in particular, pages 2327 to 2328	1-4,9-12
Y	Kuniteru SHIRATO, "I. Ryokunaisho no Yakubutsu Ryoho 1. Gairon (Chiryoyaku no Sentaku o Dou Kangaerunoka)", Ganka, 2002, 44(11), pages 1443 to 1448, full text	1-4,9-12
Y	Tatsuro FUKUCHI, "I. Ryokunaisho no Yakubutsu Ryoho 2. Ryokunaisho Chiryoyaku C. Kogan Shinkei Sogaiyaku β Shadanyaku", Ganka, 2002, 44(11), pages 1458 to 1463, full text	1-4,9-12
Y	WO 02/38158 A1 (PHARMACIA AB), 16 May, 2002 (16.05.02), Claims; examples & AU 200215277 A & US 2003/0018079 A1 & EP 1333837 A1 & NO 200202122 A & BR 200115208 A & KR 2003068150 A	1-4,9-12
Y	WO 93/16701 A2 (ALCON LABORATORIES, INC.), 02 September, 1993 (02.09.93), Claims; examples & JP 7-504899 A & EP 625903 A1 & AU 9337257 A	1-4,9-12
Y	EP 286903 A1 (The Trustees of Columbia), 19 October, 1988 (19.10.88), Claims; examples & JP 63-313728 A & AU 8813870 A & US 4952581 A	1-4,9-12
Y	Ikuo HIGASHI et al., "Genpatsu Kaihokaku Ryoku-naisho oyobi Kogan'atsusho ni Taisuru Ensan Bunazosin Tengan'eki to Maleic Acid Timolol Tengan'eki tono Heiyo Koka no Kento", The Journal of the Eye, 2002, 19(2), pages 261 to 266, full text	1-4,9-12



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14559

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yuichiro OTAKE et al., "Betaxolol to Unoprostone Heiyo Ryoho no Yukosei to Anzensei", The Journal of the Eye, 2000, 17(5), pages 687 to 690, full text	1-4,9-12
P,X	WO 03/049745 A1 (PHARMACIA CORP.), 19 June, 2003 (19.06.03), Full text & US 2003/0158162 A1	1-4,9-12
P,Y	Hideki TOKUSHIGE, "ROCK Sogaiyaku to Ryokunai-sho", BIO Clinica, 2002, 17(13), pages 1191 to 1194	1-4,9-12
A	HOYNG, P.F.J. et al., Pharmacological Therapy for Glaucoma., A Review. Drugs, 2000, 59(3), pages 411 to 434	1-4,9-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14559

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions according to claims 5 to 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/14559

Claims 1 to 4 and 9 to 12

Although an Rho kinase inhibitor and a  $\beta$ -blocker is described as components of a remedy for glaucoma in claims 1, 2, 9 and 10, it is unclear what specific compounds are involved in the scope of the former compound while there are various compounds over a broad range corresponding to the latter compound. Thus, both of these components can be hardly searched completely. According to the statement in the description, only one compound is employed in practice for each component and no confirmation is made with respect to other compounds. Such being the case, the inventions in the present application are neither fully disclosed nor fully supported by the description within the meaning of PCT Articles 5 and 6.

In this international search report, therefore, prior art was examined exclusively on Rho kinase inhibitors and  $\beta$ -blockers specifically cited in claims 3 and 4.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/06, 31/138, 31/343, 31/353, 31/437, 31/4409, 31/4412, 31/496, 31/5377, 31/551,  
A61P27/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00-45/06, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), BIOTECHABS(STN), Cplus(STN),  
WPI(DIALOG), JSTPLUS(JOIS), JMEDPLUS(JOIS),

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 1034793 A1 (Senju Pharmaceuticals Co., Ltd.) 2000.09.13, 全文参照, & WO 00/09162 A1 & US 2003/0125351 A1 & AU 9951981 A & CN 1287494 A & KR 2001015761 A	1-4, 9-12
Y	EP 956865 A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 199 9.11.17, 請求の範囲, 実施例, & WO 98/06433 A1 & AU 9737851 A & NO 9900622 A & CZ 9900460 A3 & BR 9711154 A & CN 1233188 A & HU 9903694 A2 & MX 9901475 A1 & KR 2000029918 A & US 2002/0032148 A1 & NZ 334613 A	1-4, 9-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.01.2004

国際調査報告の発送日 27.1.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	UEHATA, M., <i>et al.</i> Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. <i>Nature</i> , 1997, 389, pp.990-994, 全文参照	1-4, 9-12
Y	WO 97/23222 A1(ALCON LABORATORIES, INC.) 1997.07.03, 請求の範囲, 実施例, & JP 2001-509780 A & EP 868186 A1 & US 6271224 B1 & US 6403590 B1 & AU 9714644 A & CN 1207680 A & MX 9805033 A & KR 99076580 A	1-4, 9-12
Y	旭 満里子ら, 緑内障と緑内障治療薬剤 (服薬指導マニュアルII, 第10回), 月刊薬事, 1996, 38(9), pp.2311-2331, 特にpp.2327-2328	1-4, 9-12
Y	白土 城照, I. 緑内障の薬物療法 1. 概論 (治療薬の選択をどう考えるのか), 眼科, 2002, 44(11), pp.1443-1448, 全文参照	1-4, 9-12
Y	福地 健郎, I. 緑内障の薬物療法 2. 緑内障治療薬 C. 交感神経阻害薬 $\beta$ 遮断薬, 眼科, 2002, 44(11), pp. 1458-1463, 全文参照	1-4, 9-12
Y	WO 02/38158 A1(PHARMACIA AB) 2002.05.16, 請求の範囲, 実施例, & AU 200215277 A & US 2003/0018079 A1 & EP 1333837 A1 & NO 200202122 A & BR 200115208 A & KR 2003068150 A	1-4, 9-12
Y	WO 93/16701 A2(ALCON LABORATORIES, INC.) 1993.09.02, 請求の範囲, 実施例, & JP 7-504899 A & EP 625903 A1 & AU 9337257 A	1-4, 9-12
Y	EP 286903 A1(The Trustees of Columbia) 1988.10.19, 請求の範囲, 実施例, & JP 63-313728 A & AU 8813870 A & US 4952581 A	1-4, 9-12
Y	東 郁郎ら, 原発開放角緑内障および高眼圧症に対する塩酸ブナゾシン点眼液とマレイン酸チモロール点眼液との併用効果の検討, あたらしい眼科, 2002, 19(2), pp.261-266, 全文参照	1-4, 9-12
Y	大竹 雄一郎ら, ベタキソロールとウノプロストン併用療法の有効性と安全性, あたらしい眼科, 2000, 17(5), pp.687-690, 全文参照	1-4, 9-12
P X	WO 03/049745 A1(PHARMACIA CORPORATION) 2003.06.19, 全文参照, & US 2003/0158162 A1	1-4, 9-12
P Y	徳重 秀樹, ROCK阻害薬と緑内障, BIO Clinica, 2002, 17(13), pp.1191-1194	1-4, 9-12

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	HOYNG, P.F.J., <i>et al.</i> Pharmacological Therapy for Glaucoma. A Review. Drugs, 2000, 59(3), pp.411-434	1-4, 9-12

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5-8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲5から8に係る発明は、治療による人間の身体の処置方法である。  
(PCT17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**請求の範囲 1-4, 9-12 について**

請求の範囲 1, 2, 9 及び 10 では、緑内障治療剤の成分として Rho キナーゼ阻害剤と  $\beta$  遮断剤が記載されているが、前者については具体的にいかなる化合物が包含されるのかが明確ではなく、また後者については、広範かつ多彩な化合物がこれに該当するため、いずれの成分についても完全に調査することは困難である。また、明細書の記載によれば、具体的に用いられている化合物はそれぞれの成分について一つのみであり、他の場合については何ら確認されていない。してみれば、この出願は PCT 5 条及び 6 条の意味において、発明が十分に開示されておらず、かつ、明細書により十分に裏付けされているものともいえない。

そのため、本国際調査報告においては、具体的な Rho キナーゼ阻害剤及び  $\beta$  遮断剤を請求の範囲 3 及び 4 に列挙されたものに限定して先行技術調査を行った。